

201024028A

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患克服研究事業

稀少難治性皮膚疾患に関する調査研究

平成22年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 岩 月 啓 氏

平成23(2011)年3月

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患克服研究事業

稀少難治性皮膚疾患に関する調査研究

平成22年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 岩 月 啓 氏

平成23(2011)年3月

目 次

| | | |
|-----|---|----|
| I | 班員構成 | 1 |
| II | 総括研究報告 | |
| | 稀少難治性皮膚疾患に関する調査研究 | 3 |
| | 研究代表者 岩月啓氏 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科皮膚科学分野 教授 | |
| III | 分担研究報告 | |
| | [稀少難治性皮膚疾患疫学調査] | |
| | 臨床調査個人票データによる稀少難治性皮膚疾患（天疱瘡、表皮水疱症、膿疱性乾癬）の臨床疫学像（性・年齢分布、病型分布、病状経過） | 19 |
| | 研究分担者 黒沢美智子 順天堂大学医学部衛生学 准教授 | |
| | 稀少難治性皮膚疾患新規症例レジストリと追跡調査2008-2010集計結果 | 29 |
| | 研究分担者 大野貴司 ぐらしき作陽大学食文化学部栄養学科 教授 | |
| | 先天性魚鱗癬様紅皮症（水疱型除く）及び魚鱗癬症候群の全国疫学調査患者数推計結果 | 33 |
| | 研究分担者 黒沢美智子 順天堂大学医学部衛生学 准教授 | |
| | 天疱瘡新規症例レジストリ画面の作成 | 39 |
| | 研究分担者 大野貴司 ぐらしき作陽大学食文化学部栄養学科 教授 | |
| | [天疱瘡] | |
| | ステロイド治療抵抗性の天疱瘡患者および類天疱瘡患者、後天性表皮水疱症患者を対象としたRituximabの効果・安全性の探索的研究 | 43 |
| | 研究分担者 天谷雅行 慶應義塾大学医学部皮膚科学 教授 | |
| | 研究協力者 谷川瑛子 慶應義塾大学医学部皮膚科学 講師 | |
| | Aireによる胸腺Dsg3発現とその免疫寛容における役割の検討 | 45 |
| | 研究分担者 天谷雅行 慶應義塾大学医学部皮膚科学 教授 | |
| | デスマグレイン前駆体に対する自己抗体の解析 | 49 |
| | 研究分担者 天谷雅行 慶應義塾大学医学部皮膚科学 教授 | |
| | 腫瘍随伴性天疱瘡患者における抗エピプライン特異自己抗体の検索 | 51 |
| | 研究分担者 橋本 隆 久留米大学医学部皮膚科学教室 教授 | |
| | 腫瘍随伴性天疱瘡（PNP）における抗 $\alpha 2$ macroglobuline-like-1（A2ML1）抗体についての検討 | 59 |
| | 研究分担者 橋本 隆 久留米大学医学部皮膚科学教室 教授 | |
| | 天疱瘡の病勢を反映する病因性抗体測定法と臨床的応用 | 67 |
| | 研究分担者 青山裕美 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科皮膚科学分野 講師 | |
| | 改良ELISA法による落葉状天疱瘡抗体のエピトープ解析 | 73 |
| | 研究分担者 青山裕美 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科皮膚科学分野 講師 | |
| | 天疱瘡における遺伝的素因の解明 | 79 |
| | 研究協力者 下村 裕 新潟大学大学院医歯薬学総合研究科遺伝性皮膚疾患研究室 テニユアトラック准教授 | |
| | [膿疱性乾癬] | |
| | 膿疱性乾癬（汎発型）ガイドラインの作成経緯と特徴 | 81 |
| | 研究分担者 照井 正 日本大学医学部皮膚科学系皮膚科学分野皮膚科学 教授 | |
| | 膿疱性乾癬における顆粒球除去療法 | 85 |
| | 研究分担者 池田志孝 順天堂大学医学部皮膚科 教授 | |

| | |
|------------------------------------|------|
| 膿疱性乾癬の病態解明とその対策に向けて | |
| - 多機能受容体RAGEの信号伝達経路の解析 | 89 |
| 研究分担者 許 南浩 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科細胞生物学分野 | 教授 |
| 研究協力者 阪口政清 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科細胞生物学分野 | 准教授 |
| 膿疱性乾癬（汎発型）の機序解析－脂質代謝とビタミンD3 | 99 |
| 研究分担者 照井 正 日本大学医学部皮膚科学系皮膚科学分野 | 教授 |
| 膿疱性乾癬の重症度スコアと血清YKL-40値の相関 | 105 |
| 研究協力者 山西清文 兵庫医科大学皮膚科学 | 主任教授 |
| 膿疱性乾癬における表皮細胞のCTACK発現調節についての検討 | 109 |
| 研究分担者 小宮根真弓 自治医科大学皮膚科学 | 准教授 |
| ゲノムワイドな遺伝的相関解析による乾癬感受性遺伝子の同定 | 113 |
| 研究協力者 小澤 明 東海大学医学部専門診療学系皮膚科学 | 教授 |
| 分子標的薬インフリキシマブの効果予測因子の探索（I） | 117 |
| 研究分担者 武藤正彦 山口大学大学院医学系研究科皮膚科学分野 | 教授 |

[表皮水疱症]

| | |
|------------------------------------|-----|
| HVJ-E vectorの表皮水疱症治療への有用性 | 121 |
| 研究分担者 金田安史 大阪大学大学院医学系研究科遺伝子治療学 | 教授 |
| 表皮水疱症再生・遺伝子治療に有用な骨髄内細胞の同定 | 123 |
| 研究分担者 金田安史 大阪大学大学院医学系研究科遺伝子治療学 | 教授 |
| プラズマ技術を用いた角化細胞への遺伝子導入の試み | 125 |
| 研究分担者 橋本公二 愛媛大学大学院医学系研究科感覚皮膚医学 | 教授 |
| 難治性皮膚疾患に対する骨髄幹細胞移植治療実現のための基礎研究 | 129 |
| 研究協力者 玉井克人 大阪大学大学院医学系研究科再生誘導医学寄附講座 | 教授 |
| 先天性表皮水疱症に対する造血幹細胞移植法の開発 | 133 |
| 研究分担者 小島勢二 名古屋大学大学院医学系研究科小児科学 | 教授 |
| 脂肪由来間葉系幹細胞のサイトカイン産生に関する研究 | 135 |
| 研究分担者 橋本公二 愛媛大学大学院医学系研究科感覚皮膚医学 | 教授 |
| 筋ジストロフィーおよび幽門閉鎖同時合併単純型表皮水疱症 | 139 |
| 研究分担者 清水 宏 北海道大学大学院医学研究科皮膚科学分野 | 教授 |
| 劣性栄養障害型表皮水疱症患者における遺伝子型－表現型の相互関係の解析 | 147 |
| 研究分担者 清水 宏 北海道大学大学院医学研究科皮膚科学分野 | 教授 |

[先天性魚鱗癬様紅皮症]

| | |
|---------------------------------------|-----|
| ヒト表皮角化細胞におけるオートファジーの研究：現状と今後の展望 | 153 |
| 研究分担者 池田志李 順天堂大学医学部皮膚科 | 教授 |
| 魚鱗癬様紅皮症の角層肥厚機序の解明へむけて①正常角層の剥離機構の解明 | 157 |
| 研究分担者 山本明美 旭川医科大学皮膚科 | 准教授 |
| 粘着テープ剥離角層サンプルの免疫染色による非水疱型魚鱗癬様紅皮症の鑑別診断 | 161 |
| 研究分担者 山本明美 旭川医科大学皮膚科 | 准教授 |
| 水疱型先天性魚鱗癬様紅皮症の皮疹形成におけるケラチンK1変異の関与 | |
| 機械的刺激によるIL-33の発現誘導について | 165 |
| 研究分担者 小宮根真弓 自治医科大学皮膚科学 | 准教授 |
| Netherton症候群の1例： | |
| SPINK5遺伝子の新規変異と角化マーカーの発現異常 | 169 |
| 研究協力者 濱田尚宏 久留米大学医学部皮膚科学教室 | 講師 |

| | |
|---|-----|
| [医療情報提供と啓発] | |
| 稀少難治性皮膚疾患に関する医療情報提供と啓発活動について…………… | 175 |
| 研究分担者 橋本 隆 久留米大学医学部皮膚科学教室 教授 | |
| 研究協力者 濱田尚宏 久留米大学医学部皮膚科学教室 講師 | |
| [生体試料収集] | |
| 生体試料収集システム創成のための研究組織の構築…………… | 181 |
| 研究分担者 武藤正彦 山口大学大学院医学系研究科皮膚科学分野 教授 | |
| IV 臨床調査個人票改訂案 | |
| 天疱瘡…………… | 185 |
| 膿疱性乾癬…………… | 194 |
| 表皮水疱症…………… | 203 |
| V 診療ガイドライン（英語版） | |
| Guidelines for the Management of Generalized Pustular Psoriasis 2010: Treatment Guidelines with Reference to TNF α Inhibitors (Abridged Version) …… | 213 |
| VI 試験実施計画書 | |
| ステロイド治療抵抗性の天疱瘡患者および類天疱瘡患者、後天性表皮水疱症患者を対象 としたRituximabの効果・安全性の探索的研究 (Rtx-BD Trial) …… | 223 |
| VII 公共への情報提供と啓発活動報告 | |
| 疾患パンフレット（患者・一般向け）…………… | 259 |
| ホームページの紹介（対象疾患と研究活動）…………… | 273 |
| 公開講座「表皮水疱症の医療材料支給について考える」プログラム…………… | 276 |
| 患者向け情報公開 | |
| 「衛生材料と特定保険医療材料支給に関する新医療制度の基礎知識」…………… | 278 |
| 第25回日本乾癬学会学術大会「膿疱性乾癬」分科会からの報告…………… | 280 |
| 岡山医学会雑誌特集 | |
| 「難病への取り組み 難治性疾患に対する地域での取り組み」…………… | 281 |
| VIII 研究成果の刊行に関する一覧表…………… | 287 |
| IX 平成22年度総会プログラム…………… | 301 |
| 平成22年度第1回総会プログラム | |
| 平成22年度第2回総会プログラム | |

[I]

班 員 構 成

班 員 構 成

| 研究者名 | | 研究実施場所 | 職 名 | 主な研究分担 |
|-------|-------------------|---------------------------|--|--|
| 研究代表者 | 岩月 啓氏 | 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科皮膚科学分野 | 教授 | 稀少難治性皮膚疾患 総括 (診断基準、ガイドライン、臨床疫学) |
| 研究分担者 | 橋本 隆 | 久留米大学医学部皮膚科学教室 | 教授 | 天疱瘡と鑑別疾患の血清診断拠点、 医療情報提供と啓発 総括 |
| | 天谷 雅行 | 慶應義塾大学医学部皮膚科学教室 | 教授 | 天疱瘡 総括 (発症機序と治療) |
| | 青山 裕美 | 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科皮膚科学分野 | 講師 | 天疱瘡 (発症機序) |
| | 照井 正 | 日本大学医学部皮膚科学系皮膚科学分野皮膚科学 | 教授 | 膿疱性乾癬 総括 (発症機序と治療) |
| | 許 南浩 | 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科細胞生物学分野 | 教授 | 膿疱性乾癬 (発症機序) |
| | 小宮根真弓 | 自治医科大学皮膚科学 | 准教授 | 膿疱性乾癬 (発症機序)、 先天性魚鱗癬様紅皮症 |
| | 清水 宏 | 北海道大学大学院医学研究科皮膚科学分野 | 教授 | 遺伝性皮膚疾患、先天性表皮水疱症 総括 (遺伝子診断) |
| | 橋本 公二 | 愛媛大学大学院医学系研究科感覚皮膚医学 | 教授 | 表皮水疱症 (再生医療治療) |
| | 金田 安史 | 大阪大学大学院医学系研究科遺伝子治療学 | 教授 | 表皮水疱症の遺伝子治療 |
| | 小島 勢二 | 名古屋大学大学院医学系研究科小児科学 | 教授 | 表皮水疱症の骨髄幹細胞移植 |
| | 池田 志孝 | 順天堂大学医学部皮膚科 | 教授 | 先天性魚鱗癬様紅皮症 総括 (発症機序と統計)、 天疱瘡 (疫学) |
| | 山本 明美 | 旭川医科大学皮膚科 | 准教授 | 先天性魚鱗癬様紅皮症 (発症機序) |
| | 黒沢美智子 | 順天堂大学医学部衛生学 | 准教授 | 稀少難治性皮膚疾患の統計学、疫学 |
| | 武藤 正彦 | 山口大学大学院医学系研究科皮膚科学 | 教授 | 生体試料収集 総括、膿疱性乾癬 (薬理作用にかかわる遺伝的背景) |
| 大野 貴司 | くらしき作陽大学食文化学部栄養学科 | 教授 | 稀少難治性皮膚疾患の症例登録システム構築と管理・運用、 医療情報提供と啓発 | |
| 研究協力者 | 谷川 瑛子 | 慶應義塾大学医学部皮膚科学教室 | 講師 | 天疱瘡診断基準・重症度判定 |
| | 下村 裕 | 新潟大学大学院医歯学総合研究科遺伝性皮膚疾患研究室 | テニユアト ラック准教授 | 天疱瘡遺伝的背景解析 |
| | 小澤 明 | 東海大学医学部専門診療学系皮膚科学 | 教授 | 膿疱性乾癬 (病因遺伝子ゲノム解析、 医療情報提供と啓発) |
| | 山西 清文 | 兵庫医科大学皮膚科学 | 主任教授 | 膿疱性乾癬 (新規バイオマーカー) と先天性魚鱗癬様紅皮症 (診断法の開発) |
| | 阪口 政清 | 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科細胞生物学分野 | 准教授 | 膿疱性乾癬 (細胞増殖と炎症機序 解明) |
| | 玉井 克人 | 大阪大学大学院医学系研究科再生誘導医学寄附講座 | 教授 | 表皮水疱症 (遺伝子治療)、 医療情報提供と啓発 |
| | 濱田 尚宏 | 久留米大学医学部皮膚科学教室 | 講師 | 先天性魚鱗癬様紅皮症、天疱瘡と 鑑別疾患の血清診断拠点、 医療情報提供と啓発 |

[II]

総括研究報告

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
総括研究報告書

稀少難治性皮膚疾患に関する調査研究

研究代表者 岩月啓氏 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 皮膚科学分野 教授

研究要旨 天疱瘡、表皮水疱症、膿疱性乾癬（特定治療研究対象疾患）と魚鱗癬様紅皮症（難病克服研究事業対象疾患）の4疾患群について、1）臨床疫学統計、2）遺伝・病因的調査、3）病態解明、4）診断・治療法開発、5）生体試料収集・管理と、6）診療支援と情報公開・啓発と診療手引書の刊行事業を実施した。

1) 臨床疫学統計：全国調査と症例レジストリ

受給対象3疾患（天疱瘡、表皮水疱症、膿疱性乾癬）の臨床調査個人票を用いた疫学統計を継続した。魚鱗癬様紅皮症の一次、二次全国調査を実施した。臨床調査個人票の改定案を作成した。Webによる症例レジストリを構築し、症例登録と追跡調査を順次実施している。将来的には、生体試料バンクともリンクさせたデータベースを計画している。

2) 遺伝・病因的調査

天疱瘡の家族発症例HLA解析とDNA試料を管理・運用する研究体制を組織し、遺伝子解析の準備を整えた。表皮水疱症の遺伝型／表現型解析データを蓄積し、国際分類提言に参加した。膿疱性乾癬や乾癬のマイクロサテライト法による解析から、疾患関連遺伝子を絞りこみ、遺伝子多型解析と機能解析に着手した。魚鱗癬症候群の遺伝型／表現型解析データを集積しつつある。

3) 病態解明

- ①天疱瘡：天疱瘡抗原であるデスマグレインの前駆体および成熟型の蛋白解析を行い、前駆体デスマグレインには患者のみならず健常人においても自己抗体産生B細胞クローンが存在した。病因性抗原エピトープおよび病因性自己抗体解析が進められ、新たな血清診断法と抗体価モニター法が提唱された。天疱瘡抗原特異的マウスT細胞クローンが樹立され、体内でのT細胞の動態が示された。自己抗体産生を許す中枢性免疫寛容の破綻をAireノックアウトマウスにて解析した。腫瘍随伴性天疱瘡抗体の抗原p170タンパクがA2ML1であることを確認した。
- ②膿疱性乾癬：炎症の機軸としての樹状細胞の活性化、炎症増幅としてのPAR2活性化、S100蛋白とRAGEを介するシグナル系、CTACK／CCL27発現パターン、および核内レセプターLXRやビタミンD3代謝系を介する角化と炎症の連鎖について研究を進めた。
- ③表皮水疱症：根治的幹細胞治療を目指して、モデルマウスを用いて幹細胞動態と表皮細胞への分化を証明した。骨髓細胞中のc-kit陰性／PDGFR α 陽性細胞分画が多分化能を有し、Ⅶ型コラーゲンを供給することが判明した。本症における全身性アミロイドーシスや腎・造血系合併症の病態探究を行った。
- ④魚鱗癬様紅皮症：魚鱗癬の角層形態・機能異常を解明するために、角層細胞接着因子の分解過程と、オートファジー機序を解析した。水疱型（先天性魚鱗癬

様紅皮症)の変異ケラチンK1を導入した表皮角化細胞におけるサイトカイン産生と皮疹形成機序を解析した。

4) 診断・治療法開発

- ①天疱瘡：診断基準と重症度基準の改訂病原因抗体価を評価し、より正確な治療指針となり得る改良ELISA法を考案した。天疱瘡および腫瘍随伴性天疱瘡をはじめ類縁疾患の血清学的診断拠点としての役割を果たした。高用量免疫グロブリン療法を導入した。抗CD20抗体(リツキシマブ)療法の臨床試験プロトコルを完成させ、次期研究班にて実施する。
- ②膿疱性乾癬：血清S100A8/A9、YKL-40などの生物活性マーカーの臨床検査意義を解析した。TNF α 阻害薬を組み入れた診療ガイドライン作成し、使用例の検討を実施している。新規治療法として、顆粒球除去療法の有効性を解析中である。
- ③先天性表皮水疱症：遺伝子型/表現型解析を継続し、データを蓄積している。遺伝子治療戦略として、三次元培養皮膚にレンチウイルスベクターを用いた遺伝子導入を検討した。骨髄移植療法の導入を検討するために臨床プロトコル作成を開始した。骨髄間葉系幹細胞移植療法を倫理委員会承認のもとで臨床試験を開始する。
- ④魚鱗癬様紅皮症：診断基準を公開し、全国調査を終了しており、その臨床データの集積中である。

5) 生体試料収集・管理

生体試料収集に関する調査研究班(武藤班)および難病研究資源バンク開発研究(亀岡班)と共同で、研究班が所有している生体試料を確認し、管理・運用体制を協議中である。

6) 診療支援と情報公開・啓発

診療ガイドライン作成・改訂を続け、天疱瘡と膿疱性乾癬ガイドラインは英訳を行った。診断基準や重症度の改変と、新規治療法導入に適合させるため、臨床調査個人票改訂案を作成した。公開講座を通じて研究成果を公開し、情報を共有

研究分担者名(所属機関名)

天谷 雅行(慶応大学・教授)

橋本 隆(久留米大学・教授)

青山 裕美(岡山大学・講師)

照井 正(日本大学・教授)

許 南浩(岡山大学・教授)

小宮根真弓(自治医科大学・准教授)

清水 宏(北海道大学・教授)

橋本 公二(愛媛大学・教授)

金田 安史(大阪大学・教授)

池田 志孝(順天堂大学・教授)

山本 明美(旭川医科大学・准教授)

黒沢美智子(順天堂大学・准教授)

小島 勢二(名古屋大学・教授)

武藤 正彦(山口大学・教授)

大野 貴司(くらしき作陽大学・教授)

研究協力者名(所属機関名)

小澤 明(東海大学・教授)

山西 清文(兵庫医科大学・教授)

玉井 克人(大阪大学・教授)

谷川 瑛子(慶応大学・講師)

阪口 政清(岡山大学・准教授)

濱田 尚宏(久留米大学・講師)

下村 裕(新潟大学・准教授)

A. 研究目的

1. 研究班共通の研究課題

臨床統計は医療の根幹であり、医療行政施策に不可欠との認識から、永続性ある全国調査（臨床調査個人票による）と、症例レジストリによるコホート研究を重要な研究課題としている。各疾患の診断基準、重症度基準および診療ガイドライン改訂を実施し、研究成果を公開し、情報を共有する。生体試料収集の体制を整備する。

2. 各研究対象疾患の研究目的

- ①天疱瘡 自己免疫発症機序解明のために、天疱瘡疾患マウスモデルを用いたT細胞系解析、抗原エピトープと病因性抗体測定技術開発、遺伝的背景解析を進める。水疱形成機序を細胞・分子レベルで解明する。血清学的診断拠点として一般診療に貢献する。
- ②膿疱性乾癬 炎症機序解明と、疾患・薬剤感受性遺伝子解析を継続する。新規治療法の開発と有効性・安全性評価。
- ③表皮水疱症 遺伝型／表現型解析。動物モデルを用いた病態解析と治療のシミュレーション。新規の幹細胞治療の展開と、遺伝子導入した培養皮膚治療の可能性を探る。
- ④魚鱗癬様紅皮症 全国実態調査の実施、遺伝型／表現型解析による分類基準作成、および角化異常機序を分子レベルで解析する。

B. 研究方法

1. 共通研究課題

- 1) 臨床調査個人票による疫学調査（黒沢ら）。
- 2) Web入力による症例レジストリによるデータベース構築と、生体試料とのリンク。予後・合併症解析および治療アウトカム解析を実施する（大野ら）。
- 3) 研究成果の情報共有と啓発事業を展開。

- 4) 症例レジストリのデータと、生体試料収集レジストリをリンクさせて知的財産を管理する。

(倫理面への配慮)

臨床データ収集にあたり、「疫学研究」倫理指針に基づき、各施設において倫理委員会承認を得て実施。

2. 疾患別研究方法

(天疱瘡)

- 1) 発症機序解明：天疱瘡動物モデルを用いて、天疱瘡抗原特異性マウスT細胞クローン解析の生体内での動態を解析した。また、Aireノックアウトマウスを用いた中枢性（胸腺）トランス破綻機序の解析（天谷ら）。
- 2) 遺伝・病因的解析：疾患感受性HLAを解析（天谷、新関、下村ら）と、家族例について遺伝背景と病型、抗体産生パターンを解析（岩月ら）。
- 3) 棘融解機序解析：天疱瘡抗体によるDsg3分解部位と、細胞内シグナルを検討（青山ら）。
- 4) 診断法・診断拠点の展開：天疱瘡抗原分子の翻訳後修飾解析（天谷ら）と抗原エピトープ解析（青山）。病因性天疱瘡抗体を検出する検査法の提示（岩月、青山ら）。天疱瘡および関連疾患の血清学的診断拠点として機能（橋本隆ら）。
- 5) 臨床試験：自主臨床治験への取り組み（天谷、岩月、清水、橋本隆）。
- 6) 診療ガイドライン改訂と国際的病変評価PDAIの導入（天谷、谷川ら）。

(膿疱性乾癬)

- 1) 表皮細胞増殖と炎症機序：S100ファミリー／RAGEシグナル経路解明（許、阪口ら）。
- 2) 炎症増幅機序の解明：膿疱性乾癬の炎症機序の特徴を樹状細胞サブセットと機能から解析（小宮根ら）。脂質の核内受容体および核内転写系の解析（照井、山西ら）。炎症メディエーター

としての血清 YKL-40、S100A8/A9 の臨床的意義（山西、岩月ら）。

- 3) 疾患・薬剤感受性遺伝子：マイクロサテライト解析から絞りこまれた遺伝子の転写産物と機能について解析（小澤ら）。治療薬に対する反応性を規定する薬剤感受性遺伝子の解析（武藤ら）。

（表皮水疱症）

- 1) 動物モデルを用いた研究：Ⅶ型コラーゲン欠損マウスへのヒトⅦ型コラーゲン導入、骨髄幹細胞移植による治療効果と副反応を解析し、遺伝子治療の実用化を進める（清水ら、金田ら、小島ら）。
- 2) 表皮水疱症の遺伝子型／表現型解析：病的遺伝子の特定と、その機能異常を明らかにして、病態を探究する（清水）
- 3) 培養皮膚移植の改良：ゲルなし羊膜付き三次元培養皮膚の真皮成分再構成について検討（橋本公ら）。
- 4) 幹細胞治療の推進：骨髄間葉系幹細胞移植および骨髄移植治療へ向けてのプロトコル作成。
- 5) 合併症の病態と対応を解析（岩月ら）。

（魚鱗癬様紅皮症）

- 1) 疫学調査と症例解析：魚鱗癬様紅皮症の診断の手引きに基づき、全国調査と症例集積を実施。（池田ら）。
- 2) 角化異常機序の解析：魚鱗癬における角質肥厚、落屑機構を分子レベルで解析（山本ら、池田ら）。
- 3) 変異ケラチン導入細胞：機能異常と、その制御経路の検討（小宮根ら）。

（倫理面への配慮）

疾患別研究参加施設は、各施設の「ヒトゲノム・遺伝子解析研究」、「臨床研究等」の倫理委員会承認を得て研究に着手している。

C. 研究結果

平成20-22年度の研究結果と今後の課題の概要を図1に示す。

1. 共通研究課題成果

- 1) 各疾患の臨床調査個人票から、各疾患の性・年齢分布と発症年齢分布を確認し、病型別分布、重症度、有症状割合などを調査し、年次報告した（黒沢ら）。
- 2) 膿疱性乾癬、表皮水疱症、魚鱗癬様紅皮症、天疱瘡の順にWeb入力を開始し、データベースを構築した（大野ら）。
- 3) 「診療の手引き」（診断基準、重症度基準、ガイドライン、アトラスと啓発用パンフレットを含む）が平成22年度に完成予定。ガイドラインは天疱瘡、膿疱性乾癬の英訳がほぼ完了した。
- 4) 本研究班と神経皮膚症候群（大塚班）と亀岡班が合同で生体試料収集の体制を検討し、研究班の所有する生体試料のリスト作成。
- 5) 情報公開：各疾患の啓発用パンフレットを作成し、医療者や一般・患者を対象とした公開講座の開催を行った。

2. 疾患別研究成果

（天疱瘡）

- 1) 病因性天疱瘡抗体は、成熟デスモグレインと反応し、非病因性抗体は前駆蛋白や（天谷ら）、線状エプトープと反応することが多い（岩月、青山ら）。これらの新知見をもとに、より病勢を反映するELISA法を考案した（天谷ら、岩月、青山ら）。
- 2) 天疱瘡抗体産生について、Aire依存性の胸腺Dsg3発現はDsg3に対するT細胞レベルでの免疫寛容に寄与していることが証明された（天谷）。また、天疱瘡患者のみならず健常人においても前駆体Dsgに特異的なB細胞が存在し、自己抗体を産生している可能性が示唆された（天谷）。
- 3) p200類天疱瘡の標的抗原がラミニンγ1であることを証明し、腫瘍随伴性天疱瘡の抗p170抗体がA2ML1で

あることを確認した(橋本隆ら)。エ
ピプラキンは腫瘍随伴性天疱瘡の特異
的自己抗原のひとつである可能性があ
ることが示唆された(橋本隆ら)。

- 4) 国際病勢評価基準PDAI改訂を行い、
本邦診断基準に適合させた(天谷ら)。
- 5) 尋常性天疱瘡IgGはMMP9を介して
Dsg3分解促進する(青山ら)。
- 6) 高用量免疫グロブリン(400mg/kg
/日)治療の検証を行った。抗CD20
抗体(リツキシマブ)のステロイド抵
抗性天疱瘡への自主臨床試験プロト
コール作成。

(膿疱性乾癬)

- 1) S100タンパク/RAGEシグナルの
機能から膿疱性乾癬と乾癬における表
皮増殖と炎症機序の新しい理解が可能
になった(許ら)。RAGEにリガンド
であるS100A8/A9が結合すると、
細胞質領域がリン酸化され、TLR2
とTLR4に共通のアダプター蛋白の
TIRAPとMyD88をリクルートするこ
とで下流に様々なシグナルを伝達でき
る(許、坂口ら)。
- 2) 制御性樹状細胞が減少、炎症の活動
部位におけるCTACK/CCL27発現が
炎症発動に関与している(小宮根ら)。
- 3) 膿疱性および関節症性乾癬では、血
清YKL-40(Chitinase 3-like 1)と、
RAGEのリガンドになり得るS100 A
8/A9が病勢を反映する可能性がある
(山西ら、岩月ら)。
- 4) 遺伝的相関解析の結果、①Gタンパ
ク連結型受容体スーパーファミリー
(GPCR遺伝子)、②SEEK1遺伝子
(HLA class I領域6p21.3に存在)、
③Ca²⁺非依存性細胞接着分子スー
パーファミリー、④BTNL2遺伝子が
疾患感受性候補遺伝子として絞り込ま
れた。(小澤ら)。GPCR遺伝子の機
能解析を進めている。

免疫制御に関わるTNF α 転写領域、

IL-12/34p40、IL-23R、CTLA-4、
VEGFの遺伝子多型解析を実施した
が、明確な解答は得られていない(武
藤ら)。

- 5) TNF α 阻害薬の使用症例を集積し、
安全使用指針の検討を継続してきた。
新規治療として顆粒球除去療法(G-
CAP)の自主臨床治験の検証を始
めた。2例の膿疱性乾癬患者に体外循
環法であるGCAPを試行し、いずれ
も長期寛解が得られた。

(表皮水疱症)

- 1) 遺伝子・細胞治療を目的に、栄養障
害型表皮水疱症動物モデルへ骨髓細胞
移植法プロトコールの準備に入った。
骨髓のc-kit陰性/PDGFR陽性細胞は
多分化能力を有し、表皮細胞への分化
とVII型コラーゲンの分泌が可能と考え
られた(金田、玉井ら)。
- 2) 金田らは、表皮基底細胞標的
HVJ-Eの構築に成功し、水疱内投与
では効率よく基底細胞にVII型コラー
ゲン遺伝子を導入させることに明らか
にした。接合部型表皮水疱症動物モデ
ルのCOLXVII遺伝子ノックアウトマ
ウスでは、ヒトCOLXVII A1 cDNA
遺伝子を導入することにより、治癒可
能である可能性を示した(清水ら)。
これらの研究成果をもとに、骨髓間葉
系幹細胞移植による治療に必要なすべ
ての書類を作成し、大阪大学医学部ヒ
ト幹細胞倫理委員会の承認を得た。(玉
井ら)。
- 3) プレクチンの欠損によって筋ジスト
ロフィー合併単純型表皮水疱症、幽門
閉鎖合併単純型表皮水疱症の二つの疾
患が生じるが、前者では、rod domain
が欠損した蛋白(rodless)の発現が
保たれており、後者では全長、rod-
lessともにその発現が著明に減弱ある
いは消失していた(清水ら)。
- 3) 羊膜付き三次元自己培養皮膚は、栄

養障害性表皮水疱症に有用性が確認でき（橋本公ら）、今後、遺伝子治療のデバイスとしての利用を検証中である（橋本公、白方ら）。さらに、脂肪組織から間葉系幹細胞（adipose-derived stem cell：ASC）を分離培養に成功し、再生医学への応用に取り組んでいる（橋本公）。

- 4) 小島らによって表皮水疱症に適した造血幹細胞移植のプロトコル案が検討されている。適応症例や海外での実績を検証しながら、慎重に導入を検討中である。
- 5) 重症型先天性表皮水疱症では、皮膚癌だけでなく、高 γ グロブリン血症や、血清IL6高値のために形質細胞増多や血清アミロイドA放出おこり、続発性AAアミロイドーシスによる腎不全が合併症として注目される（岩月ら）。

（魚鱗癬様紅皮症）

- 1) 魚鱗癬様紅皮症（水疱型、非水疱型、葉状魚鱗癬、道化師様魚鱗癬、魚鱗癬症候群）うち、水疱型以外の実態は不明であり、第1次、第2次全国調査を実施した（黒沢ら）。
- 2) 角層形態・機能異常として、細胞骨格異常による細胞内層板顆粒移動や分泌過程の障害、tight junctionが関わり、角層細胞剥離の異常を起こす（山本ら）。
- 3) 池田らは、表皮角化細胞の角化過程にオートファジーが関連することを初めて報告した。
- 4) 変異ケラチンK1を発現させた培養表皮細胞は、機械的刺激でIL-8、IL-18、PGE2、bFGFが誘導され、その誘導はMAPkinase阻害薬で抑制された（小宮根ら）。変異ケラチン導入細胞では正常ケラチン導入細胞にくらべ炎症性サイトカインの産生が高い（小宮根）。
- 5) 患者に負担の少ない魚鱗癬のスクリーニング法として粘着テープ剥離角

層サンプルを用いた免疫染色の有用性を検討した（山本）。

D. 考察

1. 共通研究課題の考察

疫学調査は難病医療を推進するために必須であり、永続的に実施し、年次報告を行い、医療行政と情報共有する。

症例レジストリによる前向き調査は治療アウトカム、予後、合併症などを知るための重要なデータベースになるものと期待される。さらに生体試料収集事業とリンクさせることで貴重な知的財産となる。

2. 疾患別研究の考察

（天疱瘡）

天疱瘡および関連疾患の抗原解析が着実に進展し、その結果、新たな診断法の開発や、治療効果の評価につながった。天疱瘡抗体によるデスマグレイン分解機序解明は、棘融解性水疱形成機序の解明を進歩させた。p200類天疱瘡の抗原分子（ラミニン γ 1）を世界ではじめて特定したことは特筆に値する。

国際的病変評価基準PDAIを組み入れた重症度判定基準とガイドラインが作成され、英訳中であり、国際的に通用するものと期待される。

天疱瘡治療の高用量ガンマグロブリン製剤の有用性が証明され、難治性患者には福音になった。さらに、抗CD20抗体（リツキサン）の自主臨床試験を開始した。

（膿疱性乾癬）

S100蛋白/RAGEを介するシグナルは、乾癬や膿疱性乾癬における表皮増殖と炎症反応を病的にリンクさせる重要なメディエーターと考えられる。膿疱性乾癬における抑制性樹状細胞の減少は、全身性炎症機序の病態に関与するかもしれない。

膿疱性乾癬の病勢を反映する指標として血清YKL-40およびS100A8/A9が見出されたが、病態にも密接に関連すると思わ

れる。

乾癬患者のマイクロサテライト解析で絞りこまれた候補遺伝子の機能が徐々に解明されつつある。乾癬および膿疱性患者に関連した新たな遺伝子多型と薬剤感受性遺伝子が見出され、治療指針へ反映が期待される。

(表皮水疱症)

疾患動物モデルを用いた研究により遺伝子治療実用化に向けてのシミュレーションが慎重に行われた。その結果、骨髄間葉系幹細胞の自主臨床試験を実施する準備が整った。また、骨髄移植療法の導入に向けて慎重にプロトコル作成を行い、有効性と安全性を検討している。

羊膜付き三次元培養皮膚移植は、現段階の医療水準としては、臨床に提供できる最も進んだ治療であると考えられる。この技法に遺伝子治療の導入を計画している。

(魚鱗癬様紅皮症)

魚鱗癬様紅皮症の診断基準を作成して、初めて全国調査を開始した。今後の医療行政に寄与するデータと思われる。

魚鱗癬様紅皮症の遺伝子型・表現型解析と同時に、角化異常と炎症反応の解析が進められている。

E. 結論

天疱瘡、表皮水疱症、膿疱性乾癬と魚鱗癬様紅皮症の稀少難治性皮膚疾患について、疫学統計、遺伝学的調査、ガイドライン作成、病態解明、治療法開発など研究を進めてきた。天疱瘡マウスモデルや、表皮水疱症疾患マウスモデルを用いた遺伝子治療など、世界をリードする研究成果が生まれてきた。その最先端の学術的成果を実際の診療や治療に還元する努力を続けている。次期研究班のテーマとして、自主臨床試験（天疱瘡、膿疱性乾癬、表皮水疱症）を予定している。病態や根治的治療についてはなお未解決の問題は多く、次なる研究目標と到達点を設定して、難病医療に寄与するために研究を継続する必要がある。

F. 健康危険情報

特記事項なし。

G. 研究発表

論文発表（平成22年度）

(天疱瘡関連)

1. 天谷雅行、谷川瑛子、清水智子、橋本隆、池田志孝、黒沢美智子、新関寛徳、青山裕美、岩月啓氏、北島康雄. 天疱瘡診療ガイドライン. 日本皮膚科学会雑誌 2010 ; 120 : 1443-1460.
2. Yamamoto T, Ikeda K, Sasaoka S, Yamasaki O, Fujimoto W, Aoyama Y, Iwatsuki K. Human leukocyte antigen genotypes and antibody profiles associated with familial pemphigus in Japanese. J Dermatol, in press.
3. Yamamoto T, Takata-Michigami M, Hisamatsu Y, Yamamoto T, Hamada T, Fujii K, Fujimoto W, Taneichi K, Aoyama Y, Iwatsuki K. A prospective analysis of anti-desmoglein antibody profiles in patients with rheumatoid arthritis treated with thiol compounds. J Dermatol Sci 2010 ; 59 : 170-5.
4. Tanikawa A, Amagai M. Acquired Bullous Diseases. Therapy of Skin Diseases : A Worldwide Perspective on Therapeutic Approaches and Their Molecular Basis. Heidelberg : Springer ; 2010.01. p. 389-405.
5. Yokoyama T, Amagai M : Immune dysregulation of pemphigus in humans and mice. J Dermatol, 37 (3) : 205-213, 2010.
6. Chan PT, Ohyama B, Nishifuji K, Yoshida K, Ishii K, Hashimoto T, Amagai M : Immune response towards the amino-terminus of desmoglein 1 prevails across different activity stages in nonendemic pemphigus foliaceus. Br J Dermatol : Epub ahead of print, 2010.
7. Amagai M : Autoimmune and infectious skin diseases that target desmoglein

- ns. Proc Jpn Acad Ser, 86 (5) : 524-537, 2010.
8. Mao X, Nagler AR, Farber SA, Choi EJ, Jackson LH, Leiferman KM, Ishii N, Hashimoto T, Amagai M, Zone JJ, Payne AS. Autoimmunity to Desmocollin 3 in Pemphigus Vulgaris. Am J Pathol. 2010 Oct 15. [Epub ahead of print]
 9. Rafel D, Mueller R, Ishii N, Llamazares Prada M, Hashimoto T, Hertl M, Eming R : IgG autoantibodies against desmocollin 3 in pemphigus sera induce loss of keratinocyte adhesion. Am J Pathol, in press.
 10. Abreu-Velez AM, Howard MS, Hashimoto T, Grossniklaus HE. Human eyelid meibomian glands and tarsal muscle are recognized by autoantibodies from patients affected by a new variant of endemic pemphigus foliaceus in El-Bagre, Colombia, South America. J Am Acad Dermatol. 2010, 62 (3) : 437-447.
 11. Csorba K, Sesarman A, Oswald E, Feldrihan V, Fritsch A, Hashimoto T, Sitaru C. Cross-reactivity of autoantibodies from patients with epidermolysis bullosa acquisita with murine collagen VII. Cell Mol Life Sci. 2010, 67 (8) : 1343-1351.
 12. Groves RW, Liu L, Dopping-Hepenstal PJ, Markus HS, Lovell PA, Ozoemena L, Lai-Cheong JE, Gawler J, Owaribe K, Hashimoto T, Mellerio JE, Mee JB, McGrath JA. A Homozygous Nonsense Mutation within the Dystonin Gene Coding for the Coiled-Coil Domain of the Epithelial Isoform of BPAG 1 Underlies a New Subtype of Autosomal Recessive Epidermolysis Bullosa Simplex. J Invest Dermatol. 2010, 130 (6) : 1551-1557.
 13. Hashimoto T, Hamada T, Dainichi T, Ishii N, Karashima T, Nakama T, Yasumoto S. How Does Intramolecular Epitope Spreading Occur in BPAG 2 (BP180) ? J Invest Dermatol. 2010, 130 (4) : 924-926.
 14. Isabelle Schepens, Fabienne Jaunin, Nadja Begre, Ursula Laderach, Katrin Marcus, Hashimoto T, Bertrand Favre, Luca Borradori : The Protease Inhibitor Alpha-2-Macroglobuline-Like-1 Is the p170 Antigen Recognized by Paraneoplastic Pemphigus Autoantibodies in Human. PLoS One. 2010, Aug 18 ; 5 (8) : e12250.
 15. Aoyama Y, Nagai M, Kitajima Y : Binding of pemphigus-vulgaris IgG to antigens in desmosome core domains excludes immune-complexes rather than directly splitting desmosomes. Br J Dermatol 162 (5) : 1049-55, 2010
 16. Aoyama Y. What' s new in IVIg and pemphigus : High-dose intravenous immunoglobulin therapy and its mode of action for treatment of pemphigus. J Dermatol 37 (3) : 239-45, 2010
 17. Aoyama Y, Moriya C, Kamiya K, Nagai M, Rubenstein D, Iwatsuki K. and Kitajima Y. Catabolism of pemphigus foliaceus autoantibodies by high-dose IVIg therapy : a case study. Eur J Dermatol in press. 2010
 18. Yamaki F, Mayuzumi N, Ikeda S, Hashimoto T : Immunoglobulin A antibodies against desmoglein 1, envoplakin, periplakin and BP230 in a patient with atypical bullous pemphigoid. J Dermatol. 2010 ; 37 : 255-8.
- (膿疱性乾癬関連)
19. 岩月啓氏、照井 正、小澤 明、小宮根真弓、梅澤慶紀、鳥居秀嗣、中西 元、原 弘之、馬淵智生、青山裕美、北島康雄. 膿疱性乾癬 (汎発型) 診療ガイドライン2010 : TNF α 阻害薬を組み入れた治療指針 (簡略版). 日本皮膚科学会雑誌 2010 ; 120 : 815-839.
 20. Aochi S, Tsuji K, Sakaguchi M, Huh N, Tsuda T, Yamanishi K, Komine M, Iwat-

- suki K. Markedly elevated serum levels of calcium-binding S100A 8/A 9 proteins in psoriatic arthritis are due to activated monocytes/macrophages. *J Am Acad Dermatol*, in press.
21. Torii H, Nakagawa H, Iizuka H, Aoyagi S, Okuyama R, Ohtsuki M, Abe M, Takamori K, Matsuba S, Terui T, Igarashi A, Kawashima M, Amagai M, Takae Y, Eto H, Etoh T, Ikeda S, Komine M, Saeki H, Hayakawa K, Kitami A, Watanabe H, Takehara K, Shimada S, Kitajima Y, Takigawa M, Morita A, Yamanaka K, Takahashi K, Tarutani M, Tani M, Kubota Y, Nakayama J, Ihn H. Infliximab monotherapy in Japanese patients with moderate-to-severe plaque psoriasis and psoriatic arthritis. A randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial. *J Dermatol Sci* 2010, 59 (1) : 40-9.
22. Asahina A, Nakagawa H, Etoh T, Ohtsuki M : Adalimumab M04-688 Study Group. Iizuka H, Sawamura D, Abe R, Akasaka T, Okuyama R, Kaneko F, Nakamura K, Takamori K, Terui T, Igarashi A, Kawashima M, Tsuboi R, Komine M, Mitsuishi T, Hayakawa K, Sueki H, Kitami A, Adachi M, Ozawa A, Mukai H, Takehara K, Takagi H, Ichiki Y, Iwasaki K, Takigawa M, Morita A, Habe K, Kishimoto S, Takahashi K, Sano S, Tani M, Taniguchi S, Shoda Y, Higashiyama M, Tarutani M, Yamanishi K, Ohno T, Kameyoshi Y, Muto M, Oura H, Kodama H, Yasumoto S, Nakayama J, Kokuba H, Takahara M, Sato S, Higashi Y, Yoshii N, Miyasaka N, Yoshizawa Y, Yoshizawa Y, Miyake S, Usui Y, Inase N, Koyama N, Isogai S, Miyazaki Y, Otani Y, Furuie M. Adalimumab in Japanese patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis : efficacy and safety results from a Phase II/III randomized controlled study. *J Dermatol* 2010, 37 (4) : 299-310.
23. Terui T. Neutrophilic dermatoses. In *Therapy of Skin Diseases*. Edt : Thomas Krieg, David R Bickers, Miyachi Y. Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2010 : 337-348.
24. Egawa M, Kunizawa N, Hirao T, Yamamoto T, Sakamoto K, Terui T, Tagami H. In vivo characterization of the structure and components of lesional psoriatic skin from the observation with Raman spectroscopy and optical coherence tomography : A pilot study. *J Dermatol Sci* 2010, 57 (1) : 66-9.
25. Sakaguchi M, Huh NH. S100A11, a dual growth regulator of epidermal keratinocytes. *Amino Acids*. 2010.in press.
26. Yamamoto K, Sakaguchi M, Medina RJ, Niida A, Sakaguchi Y, Miyazaki M, Kataoka K, Huh NH. Transcriptional regulation of a brown adipocyte-specific gene, UCP1, by KLF11 and KLF15. *Biochem Biophys Res Commun*. 400 : 175-180, 2010
27. Karakawa M, Komine M, Takekoshi T, Sakurai N, Minatani Y, Tada Y, Saeki H, Tamaki K. Duration of remission period of narrowband ultraviolet B therapy on psoriasis vulgaris. *J Dermatol*, in press.
28. Karakawa M, Komine M, Tamaki K, Ohtsuki M. Roxithromycin downregulates production of CTACK/CCL27 and MIP-3 alpha/ CCL20 from epidermal keratinocytes. *Arch Dermatol Res*. In press.
29. Takekoshi T, Tada Y, Watanabe T, Sugaya M, Hoashi T, Komine M, Kawashima T, Shimizu T, Hau CS, Asahina A, Yokomizo T, Sato S, Tamaki K. Identification of a novel marker for dendritic cell maturation, mouse transmembrane protein 123. *J Biol Chem*. 2010 ; 285 (41) : 31876-84.
30. Nakajima A, Matsuki T, Komine M,

- Asahina A, Horai R, Nakae S, Ishigame H, Kakuta S, Saijo S, Iwakura Y. TNF, but not IL-6 and IL-17, is crucial for the development of T cell-independent psoriasis-like dermatitis in *Il1rn*^{-/-} mice. *J Immunol.* 2010 ; 185 (3) : 1887-93.
31. Murakami M, Ohtake T, Horibe Y, Ishida-Yamamoto A, Morhenn VB, Gallo RL, Iizuka H. Acrotyingium is the main site of the vesicle/pustule formation in palmo-plantar pustulosis. *J Invest Dermatol.* 2010 Aug ; 130 (8) : 2010-6.
32. Muto M : The detection of genetic variants concerning psoriasis susceptibility. *Dermatologie in Beruf und Umwelt* 2010 ; 58 (2) : 82-83.
33. Muto M, Deguchi H, Tanaka A, Inoue T, Ichimiya M : Association between T-lymphocyte regulatory gene CTLA 4 single nucleotide polymorphism at position 49 in exon 1 and HLA-DRB 1 *08 in Japanese patients with psoriasis vulgaris. *J Dermatol Sci.* in press.
34. Ogawa E, Owada Y, Ikawa S, Adachi Y, Egawa T, Nemoto K, Suzuki K, Hishinuma T, Kawashima H, Kondo H, Muto M, Aiba S, Okuyama R : Epidermal-type FABP (FABP 5) regulates keratinocyte differentiation via the 13 (s) -HODE-mediated activation of the NF- κ B signaling pathway. *J Invest Dermatol.* in press.
35. Wakamatsu K, Naniwa K, Hagiya Y, Ichimiya M, Muto M : A case of psoriasis verrucosa. *J Dermatol.* in press.
- (表皮水疱症)
36. Natsuga K, Nishie W, Shinkuma S, Arita K, Nakamura H, Ohyama M, Osaka H, Kambara T, Hirako Y, Shimizu H : Plectin deficiency leads to both muscular dystrophy and pyloric atresia in epidermolysis bullosa simplex. *Hum Mutat* 31 : E1687-1698, 2010.
37. Natsuga K, Nishie W, Akiyama M, Nakamura H, Shinkuma S, McMillan JR, Nagasaki A, Has C, Ouchi T, Ishiko A, Hirako Y, Owaribe K, Sawamura D, Bruckner-Tuderman L, Shimizu H : Plectin expression patterns determine two distinct subtypes of epidermolysis bullosa simplex. *Hum Mutat* 31 : 308-316, 2010.
38. Fujita Y, Abe R, Inokuma D, Sasaki M, Hoshina D, Natsuga K, Nishie W, McMillan JR, Nakamura H, Shimizu T, Akiyama M, Sawamura D, Shimizu H : Bone marrow transplantation restores epidermal basement membrane protein expression and rescues epidermolysis bullosa model mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 107 : 14345-14350, 2010.
39. Natsuga K, Nishie W, Shinkuma S, Nakamura H, Matsushima Y, Tatsuta A, Komine M, Shimizu H : Expression of exon- 8 -skipped kindlin- 1 does not compensate for defects of Kindler syndrome. *J Dermatol Sci,* in press 2010.
40. Kaneda Y. Update on non-viral delivery methods for cancer therapy : possibilities of a drug delivery system with anticancer activities beyond delivery as a new therapeutic tool. *Expert Opin Drug Deliv.* 7 (9) : 1079-93, 2010
41. Matsumoto G, Yajima N, Saito H, Nakagami H, Omi Y, Lee U, and Kaneda Y. Cold shock domain protein A (CSDA) overexpression inhibits tumor growth and lymph node metastasis in a mouse model of squamous cell carcinoma. *Clin Exp Metastasis,* in press.
42. Takagi M, Shinoda K, Piao J, Mitsuiki N, Takagi M, Matsuda K, Muramatsu H, Doisaki S, Nagasawa M, Morio T, Kasahara Y, Koike K, Kojima S, Takao A, Mizutani S. Autoimmune lymphoproliferative syn-

- drome-like disease with somatic KRAS mutation. *Blood*. 2010 Nov 9. [Epub ahead of print]
43. Nishio N, Kojima S. Recent progress in dyskeratosis congenita. *Int J Hematol*. 2010 Oct ; 92 (3) : 419-24.
44. Kanezaki R, Toki T, Terui K, Xu G, Wang R, Shimada A, Hama A, Kanegane H, Kawakami K, Endo M, Hasegawa D, Kogawa K, Adachi S, Ikeda Y, Iwamoto S, Taga T, Kosaka Y, Kojima S, Hayashi Y, Ito E. Down syndrome and GATA 1 mutations in transient abnormal myeloproliferative disorder : mutation classes correlate with progression to myeloid leukemia. *Blood*. 2010 Aug 20. [Epub ahead of print]
45. Villalobos IB, Takahashi Y, Akatsuka Y, Muramatsu H, Nishio N, Hama A, Yagasaki H, Saji H, Kato M, Ogawa S, Kojima S. Relapse of leukemia with loss of mismatched HLA resulting from uniparental disomy after haploidentical hematopoietic stem cell transplantation. *Blood*. 2010 Apr 15 ; 115 (15) : 3158-61.
46. Muramatsu H, Makishima H, Cazzolli H, O' Keefe C, Yoshida N, Xu Y, Nishio N, Hama A, Yagasaki H, Takahashi Y, Kato K, Manabe A, Kojima S, Maciejewski JP. Mutations of E3 ubiquitin ligase Cbl family members but not TET 2 mutations are pathogenic in juvenile myelomonocytic leukemia. *Blood*. 2010 Mar 11 ; 115 (10) : 1969-75.
47. Wagner JE, Ishida-Yamamoto A, McGrath JA, Hordinsky M, Keene DR, Woodley DT, Chen M, Riddle MJ, Osborn MJ, Lund T, Dolan M, Blazar BR, Tolar J. Bone marrow transplantation for recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *N Engl J Med*. 2010 Aug 12 ; 363 (7) : 629-39.
- (魚鱗癬様紅皮症)
48. ガイドライン作成委員会、池田志孝、黒沢美智子、山本明美、玉井克人、米田耕造、青山裕美、北島康雄. 日本皮膚科学会診療ガイドライン：水疱型先天性魚鱗癬様紅皮症 *日皮会誌*、2008、118 : 43-346
49. Akiyama M, Sakai K, Yanagi T, Fukushima S, Ihn H, Hitomi K, Shimizu H : Transglutaminase 1 preferred substrate peptide K5 is an efficient tool in diagnosis of lamellar ichthyosis. *Am J Pathol* 176 : 1592-1599, 2010.
50. Yanagi T, Akiyama M, Nishihara H, Ishikawa J, Sakai K, Miyamura Y, Naoe A, Kitahara T, Tanaka S, Shimizu H : Self-improvement of keratinocyte differentiation defects during skin maturation in ABCA12-deficient harlequin ichthyosis model mice. *Am J Pathol* 177 : 106-118, 2010.
51. Sakai K, Akiyama M, Yanagi T, Nampoothiri S, Mampilly T, Sunitha V, Shimizu H : An Indian family with Sjogren-Larsson syndrome caused by a novel ALDH 3 A 2 mutation. *Int J Dermatol* 49 : 1031-1033, 2010.
52. Nomura Y, Akiyama M, Nomura T, Nemoto-Hasebe I, Abe R, McLean WH, Shimizu H : Chromosome 11q13.5 variant : No association with atopic eczema in the Japanese population. *J Dermatol Sci* 59 : 210-212, 2010.
53. Haruna K, Suga Y, Oizumi A, Mizuno Y, Endo H, Shimizu T, Hasegawa T, Ikeda S : Severe form of keratitis-ichthyosis-deafness (KID) syndrome associated with septic complications. *J Dermatol*. 2010 ; 37 : 680-2.
54. Fuchs-Telem D, Stewart H, Rapaport D, Nousbeck J, Gat A, Gini M, Lugassy Y, Emmert S, Eckl K, Hennies HC, Sarig O, Goldsher D, Meilik B, Ishida-Yamamoto A, Horowitz M, Sprecher E. CEDNIK syn-

- drome results from loss-of-function mutations in SNAP29. *Br J Dermatol*. 2010 Nov 12. [Epub ahead of print]
55. Igawa S, Kishibe M, Murakami M, Honma M, Takahashi H, Iizuka H, Ishida-Yamamoto A. Tight junctions in the stratum corneum explain spatial differences in corneodesmosome degradation. *Exp Dermatol*. 2010 Oct 18. [Epub ahead of print]
57. Kuroda S, Kurasawa M, Mizukoshi K, Maeda T, Yamamoto T, Oba A, Kishibe M, Ishida-Yamamoto A. Perturbation of lamellar granule secretion by sodium caprate implicates epidermal tight junctions in lamellar granule function. *J Dermatol Sci*. 2010 Aug ; 59 (2) : 107-14.
58. Yuki T, Hachiya A, Kusaka A, Sriwiranont P, Visscher MO, Morita K, Muto M, Miyachi Y, Sugiyama Y, Inoue S : Characterization of tight junctions and their disruption by UVB in human epidermis and cultured keratinocytes. *J Invest Dermatol*. in press.
59. Oji V, Tadani G, Akiyama M, Bardou C, Bodemer C, Bourrat E, Coudiere P, Digiovanna JJ, Elias P, Fischer J, Fleckman P, Gina M, Harper J, Hashimoto T, Hausser I, Hennies HC, Hohl D, Hovnanian A, Ishida-Yamamoto A, Jacyk WK, Leachman S, Leigh I, Mazereeuw-Hautier J, Milstone L, Morice-Picard F, Paller AS, Richard G, Schmuth M, Shimizu H, Sprecher E, Van Steensel M, Taieb A, Toro JR, Vabres P, Vahlquist A, Williams M, Traupe H. Revised nomenclature and classification of inherited ichthyoses : Results of the First Ichthyosis Consensus Conference in Soreze 2009. *J Am Acad Dermatol*. 2010 Jul 17. [Epub ahead of print]
- 学会発表 (平成22年度)
 主要国際学会発表および国際共同研究を記載する。
 (天疱瘡関連)
1. Aoyama Y, Kamiya K, Hisada K, Fujii K, Yamamoto T, Iwatsuki K. Comparison of index values of Dsg 3 -ELISA and those of EDTA-treated Dsg 3 -ELISA is a reliable monitor for pathogenic autoantibody in pemphigus. Society for Investigative Dermatology, Atlanta, May 5 -8, 2010.
 2. Kouno M, Takahashi H, Yamada T, Nagao K, Amagai M. Induction of autoreactive dermatitis by T cells with retrovirally modified T cell receptor specificity to desmoglein 3. Society for Investigative Dermatology, Atlanta, May 5 -8, 2010.
 3. Takahashi H, Koyasu S, Kuwana M, Amagai M. Desmoglein 3-specific TCR transgenic CD4 + T cells that escape from central tolerance induce autoreactive dermatitis. Society for Investigative Dermatology, Atlanta, May 5 -8, 2010.
 4. Ishii N, Hamada S, Fukuda S, Koga H, Teye K, Ishikawa T, Sakaguchi S, Dainichi T, Karashima T, Nakama T, Yasumoto S, Hashimoto T. The majority of patients with Neuman type pemphigus vegetans show IgG autoantibodies to human desmocollins 1 -3, particularly desmocollin 3. Society for Investigative Dermatology, Atlanta, May 5 -8, 2010.
 5. Natsuki Y, Koga H, Fukuda S, Ishii N, Dainichi T, Hamada T, Karashima T, Yasumoto S, Goto M, Fujiwara S, Hashimoto T. Anti-epiplakin autoantibodies are present in paraneoplastic pemphigus. Society for Investigative Dermatology, Atlanta, May 5 -8, 2010.
 6. Shibaki A, Li Q, Ujiie H, Wang G, Moriuchi R, Qiao H, Morioka H, Shinkuma S, Natsuga K, Long HA, Nishie W, Shimizu